

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-126163

(43)Date of publication of application : 16.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 9/22
A61K 47/32
A61K 47/38

(21)Application number : 05-253091

(71)Applicant : THERATECH INC

(22)Date of filing : 08.10.1993

(72)Inventor : RAMESH N ACHIYAAIA

(54) CONTROLLED RELEASE PILOCARPINE DELIVERY SYSTEM

(57)Abstract:

PURPOSE: To effectively mitigate the symptoms of xerostomia, xerophthalmia and ocular hypertension without accompanying side actions by administering pilocarpine in a state to keep the pilocarpine concentration in serum at a specific level.

CONSTITUTION: Pilocarpine or its salt is administered at a rate to keep the pilocarpine concentration in the serum of the patient to about 5-40 ng/mL for ≥ 6 hr and preferably about 5-25 ng/mL for 8-12 hr. The secretion of saliva is stimulated, the body fluid is supplied to the conjunctiva and cornea and the ocular tension is decreased by keeping the serum concentration at a constant level without giving undesirable effects on the cardiovascular system or causing perspiration, erubescence and gastric cramp. The controlled release pilocarpine preparation contains a homogeneous mixture of pilocarpine and calcium polycarbophil at a rate of 5-30 mg per unit dose. The ratio of calcium polycarbophil to pilocarpine is (10-20):1.

(10)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-126163

(43)公開日 平成7年(1995)5月16日

(51)Int.Cl ⁶ A 61 K 31/415	識別記号 ABL ACK	序内整理番号 9454-4C	P I	技術表示箇所
9/22		E		
47/32		B		
		C		

審査請求 未請求 請求項の数10 O.L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-253091

(22)出願日 平成5年(1993)10月6日

(71)出願人 594153188

セラテック、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ユタ 84106、ソルト

レイクシティ、ワカラ ウェイ 317

(72)発明者 ラムッシュ エス、アチャーハーイア
アメリカ合衆国、60045 イリノイ州、レ

イク フォレスト、サリー レーン 312

(74)代理人 弁理士 山本 秀頼

(54)【発明の名稱】 制御放出性ピロカルピン送達システム

(55)【要約】

【構成】 治療荷物蓋のピロカルピン又はその医薬上許容される量を、患者のピロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5～約40ng/mlに維持する蓋で患者に投与することからなる口内乾燥症、眠気乾燥症、又は高眼内圧に罹患した患者の治療方法。ピロカルピン及びカルシウムボリカルボフィルの均一混合物を含有し、単位投与量中に約5～約30mgのピロカルピンを含有し、カルシウムボリカルボフィルのピロカルピンに対する比が約10:1～約20:1である制御放出性製剤。

【効果】 ピロカルピン血清濃度を約5～約40ng/mlに維持することにより、副作用を伴うことなく、口内乾燥症、眠気乾燥症、又は高眼内圧の症状を効果的に軽減する。本発明の製剤は、上記のピロカルピン血清濃度が約6時間又はそれ以上持続する速度でピロカルピンを放出することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 治療有効量のビロカルピン又はその医薬上許容される量を、口内乾燥症、眼瞼乾燥症、又は高眼圧に罹患した患者に、当該患者のビロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5～約40 ng/mlに維持する量で投与することからなる口内乾燥症、眼瞼乾燥症、又は高眼圧に罹患した患者の治療方法。

【請求項2】 患者が放射線療法を受ける者であり、放射線療法を開始する前に予防有効量のビロカルピンを投与する請求項1記載の方法。

【請求項3】 患者が化学療法を受ける者であり、化学療法を開始する前に予防有効量のビロカルピンを投与する請求項1記載の方法。

【請求項4】 口内乾燥症又は眼瞼乾燥症が化学的に誘発される口内乾燥症又は眼瞼乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項5】 口内乾燥症又は眼瞼乾燥症が年齢に関連する口内乾燥症又は眼瞼乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項6】 口内乾燥症又は眼瞼乾燥症が季節的に誘発される口内乾燥症又は眼瞼乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項7】 ビロカルピン及びカルシウムポリカルボフィル(calcium polycarbophil)の均一混合物を含有し、単位投与形態中に約5～約30 mgのビロカルピンを含有し、カルシウムポリカルボフィルのビロカルピンに対する比が約10：1～約20：1である単位投与形態の製剤。

【請求項8】 単位投与形態中にカルボマーポリマー(carbomer polymer)を約0.1～約3.0重量%含有する請求項7記載の製剤。

【請求項9】 単位投与形態中にヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの混合物を約0.1～約3.0重量%含有する請求項7記載の製剤。

【請求項10】 単位投与形態中にカルボマーポリマー(carbomer polymer)を約1.1～約3.0重量%含有する請求項9記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【商業上の利用分野】 本発明は一般に「トライアウス症候群」として知られる口内乾燥症、及び眼瞼乾燥症(結膜及び角膜の乾燥)に全般的に関する。より詳細には、本発明は患者の口内乾燥症又は眼瞼乾燥症の症状を軽減する方法に関する。また本発明は高眼圧を軽減する方法に関する。

【0002】

【従来技術】 通常、ヒトは1日に0.5～1リットルの唾液を分泌する。個人差は大きいが平均して唾液の6.5%が顎下腺から、2.3%が耳下腺から、8%がリ・粘膜か

ら、4%が舌下腺から分泌される。口内乾燥症は唾液腺が充分な量の唾液を分泌しない状態である。これは不快感をひきおこし、場合によっては非常に重くなることがある。唾液が分泌されないと口内はひりひりし、喉や舌に急速な変化が起こることがある。急速に歯の齲歯が起こり、舌が平滑になったり、ひび割れたり、疼痛しやすくなることがある。またしばしば味覚がなくなり、唾液には重要な消化酵素が含まれているのでしばしば消化についての問題を引き起す。夜間に口内乾燥が続くと眠りが妨げられ、頻繁に(1時間ごとにすら)目をさますようになる。さらに口内乾燥症の結果、歯周病及び歯齒が増加し、歯を失うこともある。

【0003】 本体の中でも最も外環境にさらされる領域の一つである、通常、粘膜は鼻、口及び喉において連続的な保護壁を形成する。口内乾燥症の患者は、口内の液体が減少するだけでなく、細胞と接触している液体を保持し、刺激や熱に対する防護壁を形成するムコ蛋白及びムコ多糖の量が充分でなくなる。口内乾燥症の影響の始まりは気づかず、その疾患を有するか否かの明確な境界はない。また個々の患者により症状、程度、期間が異なる。口内乾燥は最も共通してみられる症候である。味覚の変化が食物の選択及び認知に変化をきたす。味覚の変化の後、味覚が低下し、味覚が全くなくなることもある。

【0004】 口腔部(舌、歯肉、口、喉など)の粘膜組織のただれ、渇感、製汗、腫脹、出血、破膜、さらに舌のひらんなごとがおきる可能性がある。唾液の減少により不完全消化、食物の蓄積、歯垢、歯肉出血、義歯ブリッジ部の痛み、歯肉の口臭が生じる。また歯々の口部組織の腫脹や発発困難をきたす可能性がある。舌が乾燥したりひび割れたりすることもある。齧歯発生率が劇的に増加するかもしれない。

【0005】 このような状態の患者は米国内で数百万いると推定される。しかし口内乾燥症患者の実数はつかめていない。というのは、最近までこの問題の意識は薄型さはほとんど知られていなかったからである。50才以上の人口の約1.0%及び6.5才以上の人口の約2.5%が口内乾燥症患者と推定される。患者の大多数は女性である。

【0006】 口内乾燥症のいくつかの直接的な第一の原因は、シェーグレン症候群のような自己免疫疾患、放射線治療、栄養失調、ホルモン平衡失調、扁桃炎及び老化である。頭又は首の部位に1週間当たり10000ラドほどの少ない放射線治療がなされても、6週間後には8.5%の患者が口内乾燥症になり、3ヶ月後には9.5%が口内乾燥症になる。放射線口内乾燥症はすぐに始まり、1週間後に唾液分泌量が50%を越えて減少し、6週間後には7.5%を越えて減少する。口内乾燥症は進行性、持続性及び回復不可性で、照射3年後には唾液分泌が95%を越えて減少する。大唾液腺の一部のみが罹患

50

放射線の通路にかかる患者では、照射されていない部分が増殖し、損なわれた歯房と部分的に重複する。口腔内歯科症の最も重篤なケースは、頭及び首部の外科手術後の放射線療法、及び歯痛、シェーグレン症候群、慢性顎関節リウマチのような自己免疫疾患により起こる。例えば、P.C. Fox et al., J. Am. Dental Assoc. 110:519-525 (1985) 参照。

【0007】放射線療法における唾液分泌減少は、癌であるという「新しいニース」、あるいは吐息、頭痛、癌干咳などの歴々の化学及び放射線療法の副作用で既に慣れてしまっている患者の生活の質に重大な影響を及ぼす。前記のように、唾液は口腔の清潔、軟組織の保持のため、あるいは味覚、癌下、発語などの口腔の機能を正常に行なうために重要なである。

〔0008〕第二に、口内乾燥症は強力な抗高血圧薬、抗うつ薬、鎮痙薬、利尿薬、前筋弛緩薬、抗精神病薬、食欲抑制薬、パーキンソン病治療薬を含む400種を超える薬物の投与による副作用である。放射線療法及び化学療法により引き起こされた唾液腺機能不能に加えて、鼻漏及び唾液腺分泌の低下を特徴とする他の多くの種類の慢窓症及び他の免疫疾患が加わっている（例えばシーグレン症候群）。これは結果として乾性角結膜炎（KCS）及び口内乾燥症となる慢性症である。

【0008】シーケレン症候群の治療は、症状の緩和及び慢性の口内潰瘍症及び歯肉潰瘍症（結膜及び角膜の乾燥症）の局所的な強制措置を実施することを目的とする。眼球の乾燥は人工涙液の使用に応答する。人工涙液は30分毎に適用しなければならないこともある。徐放性涙液製剤が文献に報告されているが認めた成功しか収めていない。ソフトコントラクションズが角膜を保護するためには推奨されているが、悪病変の危険が増加する。飛燕の蒸発を防ぐために間隔ランプ2つでおねったる、あるいは潜水用ゴーグルをつけることが提案されている。シーケレン症候群者の口内乾燥症は治療が困難であるが、水あるいは人工唾液の頻繁な摂取、チューリング、キャビティなど一時的処置が知られる。

【0010】口内乾燥症の症例は、わずかに乾燥を感じるくらいの軽いものから、患者が咀嚼、嚥下、消化、発話などで重大な問題を有するようになる重いものまで様々である。口を通しての呼吸もまた口内乾燥症を説くことがある。また睡眠中の歯ぎしりである口内乾燥症もある。Balster らの米国医師会誌 4,438,100号で述べられているように、口内乾燥症の他の原因に歯、生理的なもの（例えば、老化、閉塞、術後、脱水症）や精神的なもの（うつ病）がある。

【0011】最近まで口内乾燥症の治療には大きな欠点があった。例えば、軽い症状の口内乾燥症は、液体、ハートキヤンデー喉頭トローチ(throat lozenge)を摂ることによっていくらか軽減されていた。一般に舌は唾液分泌を助ける。二次的口内乾燥症の際は、甘味

キャンディ、レモントップ、ペーミントトップ、チュインガム等の甘味、酸味、あるいは苦味のある食餌により広く経済できることが知られている。しかし口内乾燥症患者は歯痛、歯肉炎症にかかりやすいので、従来のキャンディやローチの摂取により摂取の妨害が増加することは現実の問題となる。さらに液体あるいはキャンディは、より直露な口内乾燥症の症例にはいたいで効果がなく、軽い症例でも長時間持続する効果は得られない。

【0012】口内乾燥症に対する一般的な対策は合成唾液の使用である。市販の人工唾液が各種あり、それらはアルコール、硫酸、グリセリン、及びボリエチレングリコールの組合せを含む。豚蹄チム又はカルボキシメチルセルロース(CMC)を基剤とし、金必須電解質、緩衝液、及び任意に香料及び/又は甘味料を含むする多くの市販商品がある。通常、遮断液はカリウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、炭酸水素、硫酸、及びフッ素である。ミネラルを蓄積するデンマークブランドの商品(Saliva-Orthana)及びオランダ製の試験用を除いて、ほとんどの人工唾液はCMCを蓄剤とし、Orex(登録商標)(Young Dental)、Xero-Lube(登録商標)(Scheren)、Mi-Stir(登録商標)(Kingswood Laboratories)、及びSalivart(登録商標)(Westport)

Pharmaceuticals)の商標で市販されている。Va-Oralube (First Texas Labs., ダラス) は、適切な醣質及びCMCに加えてソルビトールとフッ素を含有する。Non-Stir (登録商標) (Kingwood Co., トロント) は高濃度のナトリウムを含有しミント味である。Salute (Oraphone Co., オーストラリア) は小さな滴下びんで市販されている。Saliment (Richardson Pharm. Co., オンタリオ) と CMCを基剤としたレモン味である。Xero-lube (Scherer Labs., ダラス, テキサス州)、Artisial (Jouvenal, パリ, フランス)、及びGlandosan (Fresenius, Bad Homburg, 西ドイツ) は通常のスプレーびんで市販されている。またクリセリン、ローランシエセルロース、及びポリエチレンオキサイド類も合成唾液の基剤として使用できることが知られている。しかしながら多くの歯科はこのような製剤が刺激性があるといふ意味を悪く思っている。また口腔内を濡らかにする分量が計算的で問題ない。

問しか続かないことを知るのである。

【0013】臼内螺旋体の症狀を緩和するためのいま一つの一般的な対策は、水純的又は着脱可能な歯科装置を置いて定常又は持続的の合酸液を口に含着する方法である。口蓋の唾液腺は歛りし再充填の必要がある。へりに唾液腺を有する着脱可能な上顎歯齒は頬脣少が少ない。この装置には穴があり、そこから充填器を充填し、使用時に流出させ、更に後で充填する。このへりの良い着脱可能な義齒には約3mの合酸唾液を入れるスペースがある。この義歯は普通品なので高価で、専門的なためには着脱が早く、堅強のものにむかうことが

り、一日に数回洗浄し再充填しなければならない。J.A. Tolpianic, *Contemporary of Dental Technology*, 1985年6月, 355-358頁、及 Σ The Journal of Prosthetic Dentistry, 52卷、4号、540-544頁には、図を示して解説し、この問題に関する関連文献が挙げられている。口内乾燥症に関する有益な背景技術文献としては P.C. Fox et al. (1985) J. Am. Dental Assoc. 110:519-525(1985) がある。また、副交感神経作用薬、すなわち唾液分泌を抑制する副交感神経作用の作用を擴張した薬物による実験もいくつか行われている。しかしながら、これらの薬物については重大な副作用とともに投与量の制御の問題が報告されている。これらの薬物は一般に絶対又はカプセルの形態で投与される。唾液分泌を促進する薬物としては次のものが知られている。

(a) ピロカルピニン合剤(塩酸塩、硝酸塩、又はヤボランジ塩もしくはその塩物)

(b) ネオステチグミン及びその共晶物、共晶ジステチグミン(ウブレチド; Ubrevid; 共晶ビリドステチグミン(メスチノン; Mesotropin)

(c) ニコチニン酸、ニコチニン酸アミド(ニコビオン; 900; Nicobion 500)、及びベンゾピロノン(ペナロット; Venatot)

(d) カルバコール(ドリル; Doryl)、ヨウ化カリウム、及びアキトールトリチオノン(スルファラムS 25; Sulfit aram S 25)

【0014】間接的に唾液分泌を促進する薬物としては次のものが知られている。アスコルビン酸(ビタミンC)、ケエン酸、リンゴ酸、レモンクリセリン(レモン酸)、及びピラフィンワックス

上記の情報は、Infield, *Acta Parodontologica*, 13卷、4号、1083-111-1096-124号(1984)、及びVissink et al., *Ned Tijdschrift Geneesk*, 129卷、43号、2054-2057(1985)にまとめられている。

【0015】以下の参考文献は口内乾燥症治療のための組成物及び方法に関する。Balsterらの米国特許第4,38,30,00号は、ムチン及び粘液化軟膏剤を含有する粘性的人乳頭液を示す。Mikhalの米国特許第4,209,505号は、ピロカルピニン又はピロカルピニン誘導体を含有する口内乾燥症緩和のための口内洗剤を示す。この文献には、口内乾燥症を軽減しようと種々のタイプの治療食も使用した(成功しなかったが)ことも記されている。

【0016】Rennらの米国特許第4,151,270号は、唾液分泌を刺激するよう处方されたチューインガム組成物を示す。このガムはフルクトース及び有酸(アジピン酸、アスコルビン酸、ケエン酸、フル酸、乳酸、リンゴ酸、あるいは酒石酸など)を含有する。米国特許第4,938,963号は、口内乾燥症を軽減するのに有効な量のエリオジクチオノン液状組成物を患者に経口投与することからなる口内乾燥症の治療方法を示す。エリオ

ジクチオノン液状組成物はエリオジクチオノン液状抽出物と甘味料を含有する。

【0017】米国特許第4,917,674号は、口内に温らす二枚のパットを有する、口内乾燥症患者を治療するための医療用具を示す。それぞれのパットは、水を飽和状態にしみ込ませることができ、その水を口内に徐々に漏給するためのスポンジ部分を少なくとも一つ有する。

米国特許第4,906,455号は、アジピン酸、フル酸、コハク酸、スペリン酸、セバシン酸、アゼライン酸及びビメリニ酸からなる群より選択される食用品質の有機酸を含有するガムを患者に少なくとも約2.0分間噛ませる口内乾燥症の治療方法を示す。

【0018】米国特許第4,820,506号は、水に(a)食用品質の有機酸味料を約2~約3重量%、(b)糖、合成甘味料、及び產生された複数化合物からなる群より選択される口内衛生物相に緩和な食用品質の甘味料、及び(c)酸性リン酸カルシウム溶液を溶解させた水性溶液から実質的になる、ヒト唾液の分泌を促進する組成物を示す。

【0019】経口的に摂取されるピロカルピニンを用いる口内乾燥症の治療法が従来より知られている。ピロカルピニンmgのカプセル又は錠剤を1日に3~4回投与することにより唾液腺機能は患者に改善されるが、多数の副作用も現れることが報告されている。しかしながら、この治療法は、ピロカルピニンが非常に強力な副交感神経作用薬であることから、体内の多くの副交感神経作用部位に作用するという問題がある。このため、この薬物には多くの副作用がある可能性があり、また治療直中濃度と中毒血中濃度があり離れていない。

【0020】またピロカルピニンは眼瞼乾燥症(結膜及び角膜の乾燥)の治療に使用できることが知られている。さらにピロカルピニンは高眼内圧(excessive intracocular pressure)を軽減するためにも使用されている。しかし残念ながら、眼瞼乾燥症及び高眼内圧の治療を必要とする患者にピロカルピニンを投与することによるこれらの疾患の治療は、経口的に摂取されるピロカルピニンを用いる口内乾燥症の治療と同様の問題が伴う。したがって、有効でしかも発汗、潤眼、青面症のような通常ピロカルピニン治療に開拓する副作用が実質的でない方法で、ピロカルピニンを患者に投与することによる眼瞼乾燥症及び高眼内圧の治療方法が必要となってきた。

【0021】【発明の要旨】本発明は、口内乾燥症、眼瞼乾燥症、又は高眼内圧に罹患した患者の治療方法を提供する。この治療方法は、治療有効量のピロカルピニン又はその同業上許容される量を、その患者のピロカルピニン血清濃度を少なくとも6時間、約5~約40ng/mlに維持する量で前記患者に投与することからなる。ピロカルピニンをこの血清濃度に維持することにより、口内乾燥症、眼瞼乾燥症、及び高眼内圧の症状を効果的に軽減するといった

ビロカルビンの治療的有益な結果が達成される。

【0022】本発明はまた、放射線症を受ける患者の口内乾燥症を予防する方法を提供する。この方法は、予防有効量のビロカルビン又はその医薬上許容される塩を、放射線症を開始する前に、その患者のビロカルビン血清濃度を少なくとも6時間、約5～約40mg/mlに維持する量で前記患者に投与することとなる。

【0023】さらに本発明は、化学療法を受ける患者の口内乾燥症を予防する方法を提供する。この方法は、予防有効量のビロカルビン又はその医薬上許容される塩を、化学療法を開始する前に、その患者のビロカルビン血清濃度を少なくとも6時間、約5～約40mg/mlに維持する量で前記患者に投与することとなる。

【0024】さらに本発明は、ビロカルビンの制御放出性剤を提供する。この剤は、血清濃度が約5～約40mg/mlで長時間、例えば約6時間又はそれ以上持続する速度でビロカルビンを放出することができる。この剤は、ビロカルビン及びカルシウムボリカルボフィル(calcium polycarbophil)の均一混合物を含有し、半位活性形態をとり、その中に約5～約30mgのビロカルビンを含有し、カルシウムボリカルボフィルのビロカルビンに対する比が約10:1～約20:1である。本発明で使用されるカルシウムボリカルボフィルとしては、米国業界方に記載のもの、又は国際出願公開WO92/03124 (もしくは特許平5-62894号公報)に記載のものが示される。例えば、ジビニルグリコールで架橋されたポリアクリル酸のカルシウム塩が挙げられる。

【0025】本発明は従来技術のビロカルビン錠剤と比較して幾つかの有利な点を有する。ビロカルビンは体内の多くの副交感神経作用部位に作用する非常に強力な副交感神経作用薬であるため、この薬物には多くの副作用がある可能性があり、また治療血中濃度と中毒血中濃度があり離れていない。本明細書で説明する制御放出性通過は、血清濃度を良好にかつ持続的に制御することができ、このため口内乾燥症及び歯列矯正症を管理するための非常に良い治療剤を提供する。

【0026】またビロカルビンを標準的な経口錠剤、カプセル、又は液体で投与する場合、その強力な性質と一つにはその生物学的半減期が短いことにより、通常2.4時間中に5mgを数回投与する。これは頻繁な投与を必要とする。大多数の口内乾燥症患者は、他にも重いストレスの多い生活様式の患者である。このような従来の経口送達システムにより正確で規則に従った投薬を自分で行なうことは非常に困難である。

【0027】好ましくは、約0.1～約30重量%のカルボマーボリマー(carboxomer polymer)及び、約0.1～約30重量%のヒドロキシメチルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが単位投与量中に含まれる。カルボマーボリマーとはアリスクロース

で架橋されたポリアクリル酸である。本発明による持続性通過方法は、2.4時間又はそれ以下毎に1回又は2回の投与を必要とするだけであり、自宅あるいは施設に取容された環境にある患者無数に対してより正確で再現性のある投薬を行うためのより良好な通過を可能にする。

【0028】最も重要な点は、従来技術の経口投与による投与形態では初期血中濃度が非常に高くなることである。血中濃度の低下は多くの生物学的因子に依存し、通常、血中半減期は次回の服用量が通過される前に治療有効濃度未満に低下する。したがって、従来技術の経口投与率は、初めて高い血中濃度を示して好ましくない副作用を引き起こし、その後は患者が所望の治療効果を得られず無効感による治療有効濃度より下の濃度になる。本発明の持続性投与形態は、その均一な送達速度ゆえに「山と谷」の影響を最小限にし、口内乾燥症及び眼球乾燥症あるいは眼内圧力のより良好な治療的管理を可能にする。

【0029】本発明の基本的側面は、ビロカルビン血清濃度を約5～約40mg/mlに維持することにより、上記のような好ましくない副作用を伴うことなく所望の治療効果が得られることにある。好ましくは、血清濃度を約5～約25mg/mlに維持する。このような血清濃度は唾液分泌を刺激し、唾液及び角膜に液体を供給し、眼圧を緩和するのに充分である。同時にこのような血清濃度は心臓血管に悪影響を及ぼさずことがなく、発汗、潮紅、又は胃痙攣を起こすこともない。

【0030】所望の血清濃度を達成するための方法は限定されない。好ましくは制御された経口送達システムを採用するが、所望の血清濃度を長時間、例えば約6～約24時間又はそれ以上、好ましくは少なくとも約8時間、より好ましくは少なくとも約10時間、最も好ましくは少なくとも約12時間持続するように修正してあれば他の送達手段も採用できる。好適な投与形態としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、及び経口液剤又は懸濁剤、バッカル剤などの経口投与剤、及び舌下投与剤、皮下、筋肉又は筋肉内投与剤、及び直腸投与剤が挙げられる。局所投与には、本発明の化合物をクリーム剤、軟膏剤又はローション剤の形態で使用する。

【0031】本明細書及び特許請求の範囲において血清ビロカルビン濃度といふ場合、特にことわりのない限り、代表的な患者を基準にして決定した平均濃度を意味する。明らかに、血液化学(酸素濃度及び濃度)、肝臓能などについて個体差があるため、ビロカルビンの半減期は個体間で著しい差がある場合もある。したがって、ある人が本発明の投与形態を服用しても、所望の時間全てにわたって目的とする血清濃度が得られないこともある。しかしこのような人も、従来の即効性ビロカルビン剤を服用した人によって達成される時間に比べてはるかに長時間、目的とする血清濃度が維持されるため本発明の利益を享受することができる。

20 上記のような好ましくない副作用を伴うことなく所望の治療効果が得られることにある。好ましくは、血清濃度を約5～約25mg/mlに維持する。このような血清濃度は唾液分泌を刺激し、唾液及び角膜に液体を供給し、眼圧を緩和するのに充分である。同時にこのような血清濃度は心臓血管に悪影響を及ぼさずことがなく、発汗、潮紅、又は胃痙攣を起こすこともない。

【0030】所望の血清濃度を達成するための方法は限定されない。好ましくは制御された経口送達システムを採用するが、所望の血清濃度を長時間、例えば約6～約24時間又はそれ以上、好ましくは少なくとも約8時間、より好ましくは少なくとも約10時間、最も好ましくは少なくとも約12時間持続するように修正してあれば他の送達手段も採用できる。好適な投与形態としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、及び経口液剤又は懸濁剤、バッカル剤などの経口投与剤、及び舌下投与剤、皮下、筋肉又は筋肉内投与剤、及び直腸投与剤が挙げられる。局所投与には、本発明の化合物をクリーム剤、軟膏剤又はローション剤の形態で使用する。

【0031】本明細書及び特許請求の範囲において血清ビロカルビン濃度といふ場合、特にことわりのない限り、代表的な患者を基準にして決定した平均濃度を意味する。明らかに、血液化学(酸素濃度及び濃度)、肝臓能などについて個体差があるため、ビロカルビンの半減期は個体間で著しい差がある場合もある。したがって、ある人が本発明の投与形態を服用しても、所望の時間全てにわたって目的とする血清濃度が得られないこともある。しかしこのような人も、従来の即効性ビロカルビン剤を服用した人によって達成される時間に比べてはるかに長時間、目的とする血清濃度が維持されるため本発明の利益を享受することができる。

30 上記のような好ましくない副作用を伴うことなく所望の治療効果が得られることにある。好ましくは、血清濃度を約5～約25mg/mlに維持する。このような血清濃度は唾液分泌を刺激し、唾液及び角膜に液体を供給し、眼圧を緩和するのに充分である。同時にこのような血清濃度は心臓血管に悪影響を及ぼさずことがなく、発汗、潮紅、又は胃痙攣を起こすこともない。

【0030】所望の血清濃度を達成するための方法は限定されない。好ましくは制御された経口送達システムを採用するが、所望の血清濃度を長時間、例えば約6～約24時間又はそれ以上、好ましくは少なくとも約8時間、より好ましくは少なくとも約10時間、最も好ましくは少なくとも約12時間持続するように修正してあれば他の送達手段も採用できる。好適な投与形態としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、及び経口液剤又は懸濁剤、バッカル剤などの経口投与剤、及び舌下投与剤、皮下、筋肉又は筋肉内投与剤、及び直腸投与剤が挙げられる。局所投与には、本発明の化合物をクリーム剤、軟膏剤又はローション剤の形態で使用する。

【0031】本明細書及び特許請求の範囲において血清ビロカルビン濃度といふ場合、特にことわりのない限り、代表的な患者を基準にして決定した平均濃度を意味する。明らかに、血液化学(酸素濃度及び濃度)、肝臓能などについて個体差があるため、ビロカルビンの半減期は個体間で著しい差がある場合もある。したがって、ある人が本発明の投与形態を服用しても、所望の時間全てにわたって目的とする血清濃度が得られないこともある。しかしこのような人も、従来の即効性ビロカルビン剤を服用した人によって達成される時間に比べてはるかに長時間、目的とする血清濃度が維持されるため本発明の利益を享受することができる。

【0032】さらに、奇異的な入の場合、従来の即放出性ピロカルピン製剤が長時間の放出時間を反映した血清プロファイルを示すことがある。このような入の場合には、本発明の投与形態により目的とするピロカルピン血清濃度を示す時間をさらに延長させ、その他の投与の必要回数を減らすことができる。

【0033】血清中のピロカルピンの分析は、以下の一般的なHPLC分析法により行われる。血清サンプルを、適当な濃度の酵素不活性剤N a Fを含有するヘパリン化チューブに集める。サンプルを標準的な題床達心分離機で約5～10分間離心分離して血漿を分離する。血漿を取り出し、さらに追加量のN a Fを添加して酵素を不活性化する。分析の準備が整うまで血漿サンプルを冷凍しておく。

【0034】血漿サンプルを氷温にのどす。サンプルを再び心分離して過剝のフッ化ナトリウムを除く。血漿サンプルの一一定量を取り、既知量の内部標準ビロシン(pilocline)を添加する。サンプルを一定量の塩化メチレンで抽出する。荷物屋を分離し、液相を純粞な窒素気流下、4.0°Cで蒸発乾固させる。既知量の1 mM HClを添加し、サンプルをエーテルで抽出して他の荷物物質を除去する。水層を真空下乾燥して残っているエーテルを除去する。こうして調製したサンプルを下記の条件下でHPLCにより分析した。

移動相：5.5% / 30% / 15% / 7 mM リン酸カリウム pH 4.0 / アセトニトリル / メタノールの混合物
カラム：1.50 cm x 4.6 mm I.D. 5ミクロン Sph erisorb 005-1 含有

検出：UV検出器 214 nm
流速：1.2 ml / 分

【0035】上記の条件は、必要ならば、適当な分離を得るために最適化してもよい。ピロカルピンの血清中濃度はピーケ高の比(ピロカルピン/内部標準)を試験サンプルと標準で比較することにより求められる。製剤は単位投与形態にするのが便利であり、当該分野で既知のいかなる方法で調製してもよい。

【0036】好みな実施態様における送達システムは、

ピロカルピン及びカルシウムボリカルボフィルの均一混合物を含有し、単位投与形態中に約5～約30 mgのピロカルピンを含含し、カルシウムボリカルボフィルのピロカルピンに対する比が約1.0 : 1～約2.0 : 1である単位投与形態である。本発明の神経放出性組成物は、カルシウムボリカルボフィルとピロカルピン又はその塩を他の賦形剤と共にもしくは賦形剤なしで、顆粒化、又は直接圧縮、直接押出、直接混相および直接成形のような直接法により直接成形することができる。

【0037】徐放性マトリックスには、医薬投与形態で通常の食用非毒性の成分を任意に添加してもよい。したがって、本発明の組成物は、約0.1～約9.9重量%、好ましくは約1～約9.5重量%の範囲内の量で1またはそれ以上の賦形剤を任意に含んでもよい。例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスター、ポテトスター、微結晶セルロース、カルボマーポリマー、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、アカシア(アラビアゴム)、ゼラチン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの樹脂形剤、及び他の賦形剤、着色剤、減剤、潤滑剤、保存剤、着香剤、及び薬理学的に許容される担体などが挙げられる。任意に含んでもよい他の使用成分としては、保存剤、安定化剤、可塑剤、補助混媒、接着防止剤又はシリカ流動化剤又は滑溜剤(例えば、Sylloid(商標)二酸化ケイ素)、及びFD & C(米国食品医薬品局法)着色剤などである。

【0038】
【実施例】

30 実施例1—投与形態の調製

薬剤の定量組成

以下は、3段階の強さのピロカルピン塩酸塩即放性剤(1.5 mg、2.0 mg及び2.5 mg)を調製するため使用した基本粒剤の定量組成である(USPは米国薬局方の、NFは米国国民医薬集の略称である)。

【0039】
【表1】

成分	% w/w	20kgパラ当た 0
ピロカルビン塩酸塩、USP	4.630 ⁽¹⁾	0.926 kg
カルボマー 934P NF (Carbopol 934P)	4.630 ⁽²⁾	0.926 kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース HSP (Methocel E4M プレミアム CR グレード ⁽³⁾)	9.260 ⁽²⁾	1.856 kg
カルシウムゼリカルボフィル、HSP	80.400 ⁽²⁾	16.080 kg
ステアリン酸マグネシウム、NF (乾燥 顆粒に添加する)	1.000 ⁽²⁾	0.2000 kg
アルコール、USP (結晶水 USP 中に 20% V/V) ⁽⁴⁾	QS ⁽⁵⁾	QS
	100.00%	20,000 kg

【0040】(1) 必要に応じて、製造工程における損失を補うためにラベル表示の5%まで控えて使用した。

(2) 不活性成分の量は表示値の9.0~10.0%に調整した。

(3) 頸粒化液のアルコール含有量は、使用する頸粒化・乾燥機に合わせて0~2.0%V/Vに変更した。頸粒化液は頸粒化塊を乾燥する間に除去された。

(4) アルコールの認可及び入手可能性により必要に応じて無水アルコール (U.S.P.) に置換した。

(5) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (U.S.P.) の代わりに任意にヒドロキシプロピルセルロース (N.F.) を用いた。

【0041】葉剤の定量組成

ピロカルビン塩酸塩製剤御放出性1.5mg、2.0mg及び2.5mg 純剤は基本顆粒から下記に詳述するように製造した。

ピロカルビン塩酸塩製剤御放出性1.5mg 純剤

最終純剤重量： 324.00mg⁽¹⁾

純剤機： 3/8インチ 円板面-はす縫又はそ

の均等物

ピロカルビン塩酸塩製剤御放出性2.0mg 純剤

最終純剤重量： 432.00mg⁽¹⁾

純剤機： 7/16インチ 円板面-はす縫又はそ

の均等物

ピロカルビン塩酸塩製剤御放出性2.5mg 純剤

最終純剤重量： 540.00mg⁽¹⁾

純剤機： 7/16インチ 円板面-はす縫又はそ

の均等物

(1) 最終純剤重量は、目的薬物力値を得るために基本顆粒のピロカルビン塩酸塩組合量を基準にして±5%の範囲で変更してもよい。

30 【0042】葉剤の定量組成

下記に説明するピロカルビン塩酸塩製剤御放出性1.5mg 純剤の組成物を製造し、実施例2の第1相臨床試験に使用した。

【0043】

【表2】

成分	一錠当たり ラベル表示	給剤当たりの 量	允用量 組成
ピロカルビン塩酸塩, USP	15.00 mg	15.00 mg ⁽¹⁾	5.0
カルボマー 98.5P NF		15.00 mg ⁽²⁾	5.0
ヒドロキシプロピル セルロース, NF ⁽³⁾		90.00 mg ⁽²⁾	10.0
カルシウム ポリカルボフィル, USP		237.00 mg ⁽²⁾	79.0
ステアリン酸マグネシウム NF		3.00 mg ⁽²⁾	1.0
アルコール, USP (精製水 USP 中に 30% v/v 溶液) ⁽⁴⁾		83 ⁽²⁾	83
最終給剤重量		360 mg	100.0%

【0044】(1) 必要に応じて、製造工程における損失を補うためにラベル表示の 5%まで超えて使用した。

(2) 不活性成分の量は表示値の 9.0 ~ 11.0% に調整した。

(3) 鞣化液のアルコール含有量は、使用する鞣化・乾燥装置に合わせて 0 ~ 3.0% V/V に変更した。鞣化液は鞣化堆を乾燥する間に除去された。

(4) アルコールの認可及び入手可能性により必要に応じて無水アルコール (U.S.P.) に置換した。

(5) ヒドロキシプロピルセルロース (N.F.) の代わりに任意にヒドロキシプロピルメチルセルロース (U.S.P.) を用いた。

【0045】実施例 2

米国某医薬品販賣、第 1 相臨床試験を以下の手順にしたがって行なった。8 人の健康なボランティアが試験に登録した。各ボランティアはピロカルビン塩酸塩放出性 15 mg 錠剤を 1 ~ 2 時間毎に 1 錠合計 3 回服用した。被験者は試験中 入院患者として離宮にモニターされた。

【0046】この初期臨床試験の目的は、唾液分泌を促進するピロカルビン塩酸塩の制御放出性剤の安全性と効果を 8 人の正常人で実験することであった。特定の目的は、多回投与耐性、初期薬物及び初期薬物動力学を評価することであった。この試験に登録した 8 人の被験者は全般的に非常に健康で、経口造影剤以外は医薬品を服用していないかった。口内乾燥の症状を訴える者はいなかった。彼らは通常の唾液腺機能を示した。これらのボランティアは、Carolina Medical Centerにおいて入院患者として三夜通じて、2 日間は頻繁にモニターされ唾液を採取された。繰り返し採血のためにヘパリン化カテーテルを末梢血管に挿入した。被験者は、試験薬剤を 12 時間間隔で 3 回、水と共に経口で服用した。約 2 回 (1.0 ml) の血液サンプル (合計 2.0 ml) を 2

日間にわたりて得た。非侵襲性の Carlson/Crittenden ラップを用いる歯液採取方法により耳下腺及び頸制腺の全唾液を繰り返し採取した。考えられる悪影響を観察するため患者を離宮にモニターした。

【0047】8 人の被験者を注意深くモニターするため、数つかの実験室的及び臨床的パラメーターを測定した。最初に全ての参加者に、EKG、尿検査、全血球算定、電解質測定、H1V 検査、及び肝機能検査を含めて完全な身体的検査を行なった。3 日間の入院中、その身体的検査を毎日繰り返し、参加者が試験薬剤を服用した日に EKG、全血球算定、尿検査、及び電解質測定を含む実験室的検査を繰り返した。入院中は頻繁に血圧、脈拍及び体温を測定した。毒性又は悪影響は、臨床医により観察されず、いずれの被験者にもみられなかった。投与量は許容量であり、ピロカルビン塩酸塩の開放性投与形態に通常みられる発汗、潮紅、苦痛感などの副作用はいずれの被験者にもみられなかった。

【0048】1 回投与後及び 3 回投与後に、被験者の無制限全唾液分泌量と耳下腺唾液分泌をモニターした。8 人の被験者から得た唾液量データを表 3 ~ 8 に示す。図 1 は、1 回投与後及び 3 回投与後に時間間隔をかえて数回測定した平均全唾液量データ (被験者 8 人) を示す。図 2 及び図 3 は、それぞれ 1 回投与後及び 3 回投与後の右及び左耳下腺唾液量の平均 (被験者 8 人) を示す。このデータは投与 1 時間以内に唾液分泌速度に轉換があり、少なくとも約 8 ~ 12 時間はその効果が持続するようであることを示す。

【0049】唾液サンプルは 1 回投与後及び 3 回投与後に採取した。8 人の被験者から得たピロカルビン塩酸塩濃度データを表 9 及び表 10 に詳細に示す。8 人の被験者から得た 1 回投与後及び 3 回投与後の平均血漿濃度データを時間間隔として図 4 及び図 5 にそれぞれ示す。このデータは C_{max} (最大濃度) がピロカルビン塩酸塩約 8

15

~1.2 mg/m³であることを示すようだ。C_{max}に達する時間は約1時間である。試験中、毒性又は悪影響は観察されなかつた。ビロカルビン塩酸塩制酸放出性送達システムは十分許容し得るものであり、ビロカルビン塩酸塩の即効性投与形態で通常みられる副作用は観察されなかつた。

【0050】8人の参加者全てにおいて、試験中の身体的検査で特異すべき変化はなかつた。同様に、試験を通じて実験的パラメーターは平滑で安定していた。＊

全量吸収 (ml/分) データ
1回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.4220	1.5485	0.9337	0.7097	0.3643	0.6920	0.5163	0.3162	0.6128 (0.4858)
1	1.4874	2.7156	1.8697	1.1813	0.8754	0.5370	1.4507	0.3917	1.2561 (0.7508)
2	1.7385	2.4964	1.3884	1.2877	1.4422	0.7005	1.2511	0.3241	1.3186 (0.8487)
4	1.9149	2.1730	1.6587	1.3515	0.7066	0.4457	2.2384	0.4637	1.3710 (0.7459)
6	1.7965	2.0735	0.8580	1.6622	0.9056	0.8548	1.4571	0.5658	1.2717 (0.5458)
10	1.5691	1.5463	1.4390	1.5669	0.8767	0.4641	1.1737	0.4562	1.1386 (0.4700)

【0052】

※※【表4】
全量吸収 (ml/分) データ
5回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	1.2496	3.2057	1.9734	1.4160	0.5895	0.1376	1.3474	0.2848	1.2815 (1.0155)
1	1.2819	2.1940	1.7587	1.6108	0.6932	0.4587	1.4614	0.6177	1.2568 (0.6178)
2	2.2267	2.5069	0.9592	1.5930	1.0962	0.3328	1.6792	0.5001	1.3735 (0.7950)
4	2.2045	2.4601	1.0759	1.5333	0.6563	0.4797	1.5798	0.5725	1.3195 (0.7953)
6	1.3048	1.8370	0.4879	1.1032	0.6658	0.4762	1.8684	0.4682	1.032 (0.6168)
10	1.5474	1.6840	0.7726	1.9721	0.5871	0.4492	1.2846	0.3322	1.078 (0.6222)
24	1.1234	2.0874	1.0340	1.1678	0.5463	0.9765	0.1704	0.5229	0.8452 (0.6565)

【0053】

【表5】

* 参加者の中へ向かうのビロカルビンの量ましくない副作用を経験したことを示すような症状あるいは訴えもなかつた。例えは、8人の被験者の中で発汗の増加、潮紅あるいは消化器系の不快を訴えた者はいなかつた。結論として、上述のパラメーターによれば試験薬による悪影響の影響はなく、すべての参加者は試験中 健康であった。

【0051】

【表3】

右耳下腺吸液量 (ml/分) データ
1回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均(S)
0	0.0634	N/A	0.1172	0.0210	0.0004	0.0971	0.1142	0.0514	0.0506 (0.048)
1	0.1062	N/A	0.1801	0.1676	0.0801	0.0342	0.2333	0.0692	0.1246 (0.087)
2	0.2507	0.3634	0.2674	0.1367	0.1107	0.0791	0.1762	0.0476	0.1789 (0.107)
4	0.1909	0.1778	0.1426	0.0858	0.2710	0.0375	0.3462	0.0225	0.158 (0.111)
6	0.1806	0.0505	0.0742	0.0387	0.2513	0.0454	0.1589	0.0226	0.1078 (0.081)
10	0.1189	0.1533	0.1881	0.1426	0.0106	0.0297	0.1508	0.0623	0.1089 (0.069)

【0054】

* * 【表6】
右耳下腺吸液量 (ml/分) データ
3回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均(S)
0	0.0489	0.0490	0.0743	0.0131	0.0002	0.0239	0.1287	0.0444	0.0335 (0.039)
1	0.2060	0.1157	0.2163	0.0787	0.0387	0.0432	0.2869	0.0584	0.1315 (0.094)
2	0.2987	0.2005	0.2237	0.1201	0.3367	0.0422	0.2182	0.0382	0.1850 (0.1100)
4	0.1258	0.3032	0.1107	0.0596	0.1054	0.0897	0.2489	0.0215	0.133 (0.095)
6	0.1611	0.1517	0.0611	0.0886	0.0871	0.0413	0.2413	0.0409	0.110 (0.060)
10	0.0907	0.1719	0.1716	0.0288	0.0755	0.0755	0.1060	0.0398	0.0944 (0.053)
24	0.0581	0.1626	0.1025	0.0429	0.0429	0.0621	0.0508	0.0616	0.058 (0.053)

【0055】

【表7】

左耳下腺唾液量 (ml/分) データ
1回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.0146	N/A	0.1295	0.0681	0.0610	0.0101	0.1915	0.0057	0.0915 (0.0767)
1	0.1280	0.1251	0.3541	0.0399	0.0744	0.1532	0.2800	0.0735	0.1535 (0.169)
2	0.1201	N/A	0.5794	0.0519	0.2957	0.0936	0.2718	0.0580	0.2196 (0.186)
4	0.1162	N/A	0.2760	0.1118	0.2177	0.1469	0.3471	0.0731	0.1857 (0.098)
6	0.0936	0.1200	0.2364	0.2501	0.1946	0.0660	0.2397	0.0286	0.1529 (0.086)
10	0.0816	0.1119	0.3158	0.0682	0.0105	0.0105	0.2816	0.0797	0.1180 (0.112)

[0056]

* * 【表8】
左耳下腺唾液量 (ml/分) データ
3回投与後
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.9187	0.9810	0.1059	0.0428	0.0006	0.0873	0.1785	0.0730	0.0733 (0.055)
1	0.1237	0.2735	0.2469	0.0582	0.0004	0.0783	0.03452	0.0056	0.1478 (0.1243)
2	0.1404	0.1321	0.2743	0.0524	0.2039	0.0213	0.2709	0.0855	0.1490 (0.095)
4	0.1174	0.1527	0.4517	0.1144	0.9917	0.0562	0.3279	0.0541	0.1710 (0.142)
6	0.0744	0.0852	0.1131	0.0562	0.0821	0.0128	0.3552	0.0493	0.1030 (0.105)
10	0.0709	0.1411	0.2123	0.1547	0.0623	0.0314	0.2432	0.0486	0.1200 (0.090)
24	0.0181	0.1523	0.0854	0.0483	0.0491	0.0631	0.0764	0.0172	0.0550 (0.048)

[0057]

【表9】

ビロカルビン血漿濃度(ug/ml) データ
1回投与後
被験者

時間(時間)	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	平均(SD)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	5.4	0	0	0	0	7.0	15.8	0	9.5(5.7)
1.0	11.1	11.6	6.8	8.1	5.9	7.9	9.0	5.5	8.2(2.2)
1.5	10.5	8.2	9.6	6.3	5.8	10.0	8.5	5.7	8.1(1.9)
2	10.3	11.5	11.7	0	7.2	7.3	5.8	5.7	7.4(3.8)
4	6.9	6.9	9.4	0	8.5	6.7	8.5	0	5.3(3.4)
6	7.0	5.6	5.2	0	5.4	8.6	8.7	0	5.6(3.4)
8	9.1	6.3	8.3	0	8.0	0	0	0	8.5(3.8)
12	0	0	0	0	5.3	0	8.9	0	1.8(3.4)

【0058】

* * 【表10】
ビロカルビン血漿濃度(ug/ml) データ
3回投与後
被験者

時間(時間)	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	平均(SD)
0	5.7	11.8	10.3	0	0	0	6.9	5.1	5.4(5.4)
0.5	12.0	8.8	12.1	6.0	7.0	8.0	12.0	0	8.4(4.1)
1.0	10.1	11.5	12.9	7.9	11.3	6.5	18.1	11.8	11.2(3.5)
1.5	9.8	11.7	7.7	10.8	14.6	8.0	24.8	6.1	11.5(5.8)
2.0	12.6	11.6	10.8	8.2	6.8	8.9	14.8	5.8	9.9(3.0)
3.0	n/a	14.1	9.1	7.1	11.0	11.5	15.5	5.5	10.5(2.6)
4.0	8.5	11.9	9.9	6.5	16.9	12.0	8.5	8.4	9.3(2.3)
6.0	6.3	10.5	5.2	6.1	7.7	9.5	11.7	9.8	8.1(2.4)
8.0	9.7	7.6	0	6.3	5.7	12.3	6.5	0	6.0(4.3)
12.0	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0.8(2.4)

【回1の結果を説明】

【回1】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後に時間間隔をかえて数回測定した平均全唾液量データ(被験者8人)を示すグラフである。

【回2】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後の右耳下腺唾液量データ(被験者8人)を示すグラフである。

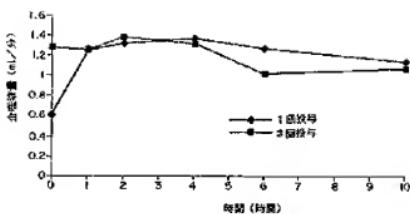
【回3】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後の

左耳下腺唾液量データ(被験者8人)を示すグラフである。

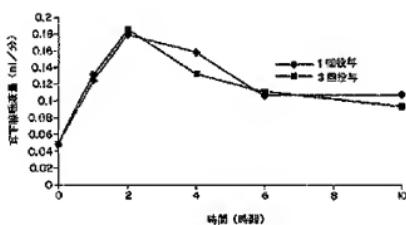
【回4】本発明の組成物の1回投与後の8人の被験者から得た平均血漿濃度データを時間間隔として示したグラフである。

【回5】本発明の組成物の3回投与後の8人の被験者から得た平均血漿濃度データを時間間隔として示したグラフである。

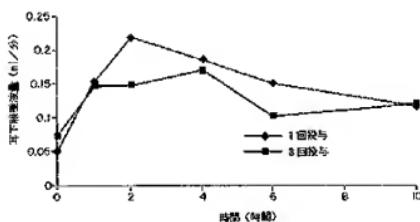
[圖1]



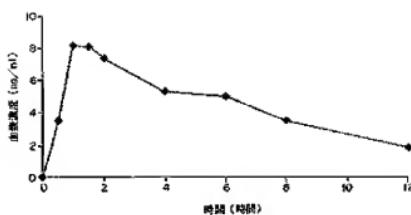
[圖2]



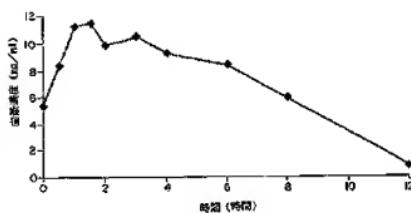
[圖3]



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.^a
A 61 K 47/32
47/38識別記号 序内登録番号 F |
B
B
C

技術表示箇所